



TITLE:

UFT経口投与後の血中および前立腺腫瘍内5-FU濃度の検討

AUTHOR(S):

篠田, 育男; 高橋, 義人; 竹内, 敏視; 栗山, 学; 坂, 義人;
河田, 幸道; 伊藤, 康久; ... 多田, 晃司; 山羽, 正義; 田
村, 公一

CITATION:

篠田, 育男 ...[et al]. UFT経口投与後の血中および前立腺腫瘍内5-FU濃度の検討. 泌尿器科紀要 1991, 37(7): 711-715

ISSUE DATE:

1991-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117230>

RIGHT:

UFT 経口投与後の血中および前立腺腫瘍内 5-FU 濃度の検討

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 河田幸道教授)

篠田 育男, 高橋 義人, 竹内 敏視

栗山 学, 坂 義人, 河田 幸道

県立下呂温泉病院泌尿器科 (医長 : 伊藤康久)

伊 藤 康 久

トヨタ記念病院泌尿器科 (部長 : 前田真一)

山本 直樹, 前田 真一

浜松赤十字病院泌尿器科 (部長 : 田村公一)

多田 晃司, 山羽 正義, 田村 公一

STUDIES ON 5-FU CONCENTRATION IN SERUM AND PROSTATE CANCER TISSUE AFTER ORAL ADMINISTRATION OF UFT

Ikuo Shinoda, Yoshito Takahashi, Toshimi Takeuchi,
Manabu Kuriyama, Yoshihito Ban and Yukimichi Kawada

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Yasuhisa Ito

From the Department of Urology, Gifu Prefectural Gero Hot Spring Hospital

Naoki Yamamoto and Shinichi Maeda

From the Department of Urology, Toyota Memorial Hospital

Kouji Tada, Masayoshi Yamaha and Kouichi Tamura

From the Department of Urology, Hamamatsu Red-cross Hospital

The serum, urine and tissue concentrations of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT), 5-fluorouracil (5-FU) and uracil were estimated in 11 patients with prostate cancer (4 cases treated by total prostatectomy and 7 cases by transurethral resection (TUR-P) after oral administration of UFT. The concentration of FT, 5-FU and uracil in the tumor tissue ($\mu\text{g/g}$) were 5.920 ± 5.902 , 0.018 ± 0.012 (T/S; 2.20) and 7.785 ± 4.151 in 4 patients treated by total prostatectomy and 1.943 ± 1.355 , 0.024 ± 0.010 (T/S; 1.46) and 4.616 ± 2.848 in 7 patients treated by transurethral resection of prostate.

The concentrations of FT, 5-FU and uracil in the tumor tissue did not increase as compared with those in normal tissue in 4 cases treated by total prostatectomy.

(Acta Urol. Jpn. 37: 711-715, 1991)

Key words: UFT, Prostate cancer, Concentration of 5-FU

緒 言

UFT は, tegafur (1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil; 以下 FT) と uracil が 1 : 4 のモル比配合した抗癌剤であり¹⁾, その特長は FT の活性物質である 5-FU の不活性化を uracil により阻害し²⁾,

腫瘍組織内の 5-FU 濃度を特異的に高め³⁾, 選択的抗腫瘍作用を示すこと⁴⁾とされている。

今回われわれは前立腺癌症例 11 例に対して UFT を投与し, 血中, 尿, 腫瘍組織の FT, 5-FU, uracil 濃度について検討したので報告する。

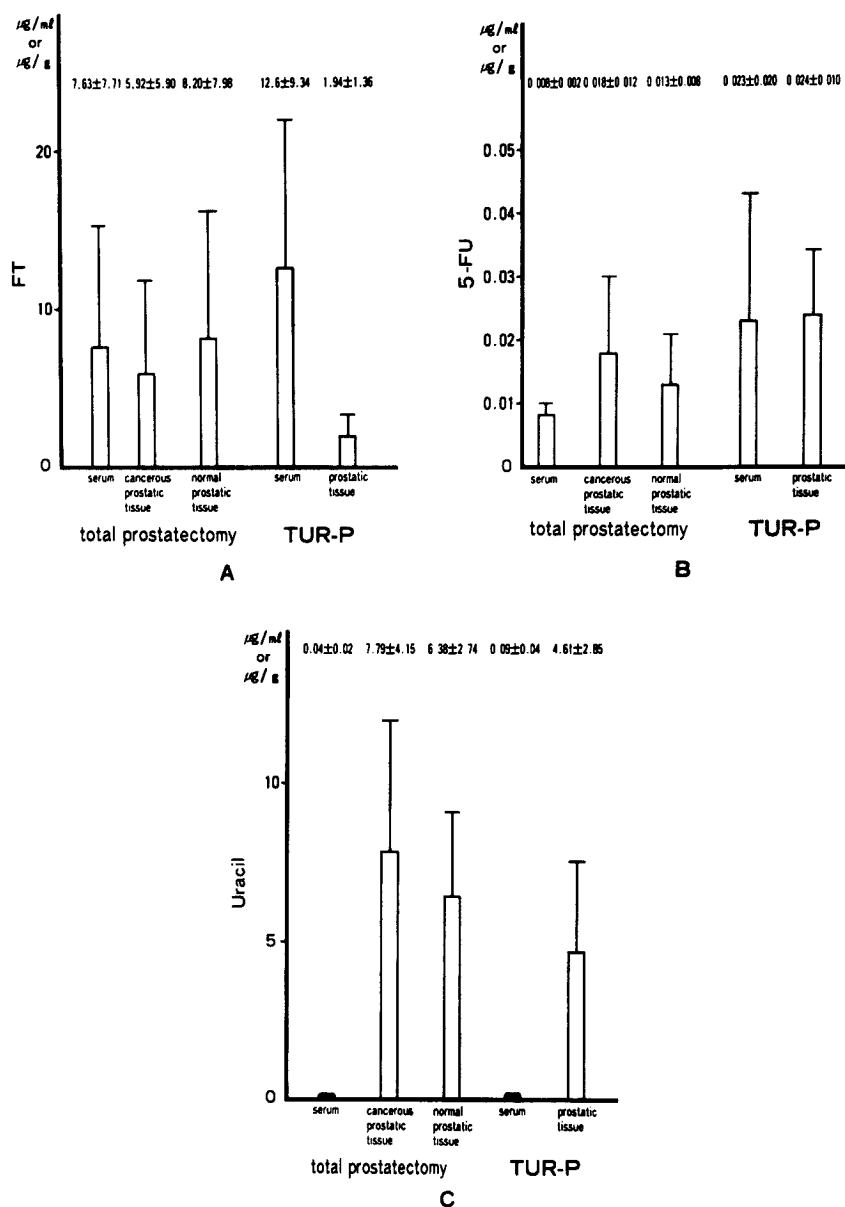


Fig. 1. Concentration of FT, 5-FU and uracil in serum and prostatic tissue.

対象および方法

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連施設にて、前立腺癌のために前立腺全摘除術を施行した4例とTUR-Pを施行した7例を対象とした。手術前5日以上前からUFT 600 mg/日を分3にて連日経口投与し手術前まで服用させた。前立腺摘出時に採血を行い、前立腺摘出直後に組織を採取した。測定は大鵬薬品研究所に依頼し、丸中らの方法⁵⁾により高速液

体クロマトグラフィー (HPLC) 法およびガスクロマトグラフィー-マスフラグメントグラフィー (GC-MF) 法にて行われた。

なお、UFT服用後検体採取までの時間は、全摘群で290 ± 60分、TUR-P群では189 ± 32分でありTUR-P群の方がt検定にて有意に短い結果であった (p < 0.005)。

結 果

前立腺全摘除症例 4 例では, UFT 投与後の血清, 正常前立腺組織, 腫瘍組織内の FT, 5-FU, uracil の濃度を, TUR-P を施行した 7 例では UFT 投与後の血清, 前立腺組織内の FT, 5-FU, uracil の濃度を検討した.

1) FT 濃度 (Fig. 1A)

血清中の FT 濃度 (mean±S.D.) は, 全摘群では $7.625 \pm 7.713 \mu\text{g/ml}$, TUR-P 群では $12.612 \pm 9.344 \mu\text{g/ml}$ であった. 全摘群での腫瘍組織内濃度は $5.920 \pm 5.902 \mu\text{g/g}$, 正常組織内濃度は $8.204 \pm 7.983 \mu\text{g/g}$, TUR-P 群での組織内濃度は $1.934 \pm 1.355 \mu\text{g/g}$ であり, 全摘群で高かった. また, 全摘群での腫瘍組織/血清濃度 (T/S) は 0.77, 正常組織/血清濃度は 0.84 で有意差を認めなかった.

2) 5-FU 濃度 (Fig. 1B)

血清中の 5-FU 濃度は, 全摘群では $0.008 \pm 0.002 \mu\text{g/ml}$, TUR-P 群では $0.023 \pm 0.020 \mu\text{g/ml}$ であった. 全摘群での腫瘍組織内濃度は $0.018 \pm 0.012 \mu\text{g/g}$, 正常組織内濃度は $0.013 \pm 0.008 \mu\text{g/g}$, TUR-P 群での組織内濃度は $0.024 \pm 0.010 \mu\text{g/g}$ であった. また, T/S は全摘群で 2.20, TUR-P 群で 1.46, 全摘群での正常組織/血清濃度は 1.63 であり, 各群間に有意差を認めなかった.

3) Uracil 濃度 (Fig. 1C)

血清中の uracil 濃度は, 全摘群では $0.044 \pm 0.023 \mu\text{g/ml}$, TUR-P 群では $0.082 \pm 0.038 \mu\text{g/ml}$ であった. 全摘群での腫瘍組織内濃度は $7.785 \pm 4.151 \mu\text{g/g}$, 正常組織内濃度は $6.382 \pm 2.741 \mu\text{g/g}$, TUR-P 群での組織内濃度は $4.614 \pm 2.848 \mu\text{g/g}$ であった. また, 全摘群での T/S は 191.5, 正常組織/血清濃度は 184.1 となった.

考 察

UFT 投与後の腫瘍内 5-FU 濃度についてはすでに種々の臓器の腫瘍で検討されている (Table 1). 胃癌では, 有馬らの報告⁶⁾では $0.177 \pm 0.131 \mu\text{g/g}$ で T/S は 7.1, 前田らによれば⁷⁾, $0.090 \pm 0.061 \mu\text{g/g}$ で T-S は 8.18 であり, 大腸癌での有馬らの報告⁶⁾では, $0.130 \mu\text{g/g}$ で T/S は 5.0 と消化器癌では移行が良好である. また, 肺癌では⁸⁾, 0.101 ± 0.107 で T/S は 8.41, 肝細胞癌⁹⁾では, 0.11 ± 0.073 で T/S は 17.19 であり, 子宮癌については谷村らの報告¹⁰⁾では, $0.087 \pm 0.059 \mu\text{g/g}$, 山下らの報告¹¹⁾では 400 mg/日で $0.110 \pm 0.079 \mu\text{g/g}$, 膀胱癌¹²⁾では高山らによれば 600 mg/日で,

Table 1. Concentrations of FT, 5-FU, Uracil in serum, urine and cancerous and normal tissue in several malignant diseases

Organs	No. of cases	UFT			FT ($\mu\text{g/g}$ or ml)			5-FU ($\mu\text{g/g}$ or ml)			Uracil ($\mu\text{g/g}$ or ml)		
		Dose (mg/D.)	Period (D.)		Cancerous tissue	Normal tissue	Serum	Cancerous tissue	Normal tissue	Serum	Cancerous tissue	Normal tissue	Serum
prostate	7	600	>5		1.943 ± 1.355		12.612 ± 9.344	0.024 ± 0.010		0.023 ± 0.020	4.614 ± 2.848		0.082 ± 0.038
prostate	4	600	>5		5.920 ± 5.902		7.625 ± 7.713	0.018 ± 0.012		0.008 ± 0.002	7.785 ± 4.151		0.044 ± 0.023
urinary bladder ¹²⁾	10	600	7		4.377 ± 2.605		7.721 ± 4.652	0.182 ± 0.169		0.017 ± 0.016	25.358 ± 15.045		0.428 ± 0.696
thyroid gland ¹³⁾	3	400	4					0.0195	0.011	0.0085	24.786	7.826	0.025
	4	400	4					0.011	0.0168	0.0056	22.274	22.274	0.043
liver ⁹⁾	5	400	3		3.99 ± 3.403	3.96 ± 3.499	5.82 ± 4.925	0.11 ± 0.073	0.067 ± 0.060	0.0064 ± 0.0034	57.14 ± 39.195	42.76 ± 15.580	0.079 ± 0.076
lung ⁸⁾	23	600	7		6.367 ± 4.550	5.438 ± 2.821	8.577 ± 4.099	0.101 ± 0.107	0.044 ± 0.025	0.012 ± 0.006	19.324 ± 11.465	22.355 ± 9.660	0.047 ± 0.042
stomach ⁶⁾	25	600	3					0.177 ± 0.134	0.072 ± 0.046	0.025 ± 0.017			
colon ⁶⁾	19	600	3					0.130 ± 0.051	0.073 ± 0.067	0.026 ± 0.021			
stomach ⁷⁾								0.090 ± 0.061					
uterus ¹⁰⁾	11	600	7					0.087 ± 0.059					
uterus ¹¹⁾	15	400	7					0.110 ± 0.079					

$0.182 \pm 0.169 \mu\text{g/g}$, T/S は 10.7 といずれも良好な移行を示している。しかし、甲状腺癌¹³⁾では最終投与後 3～6 時間で $0.0195 \mu\text{g/g}$ で T/S は 2.29, 最終投与後 12～15 時間で $0.011 \mu\text{g/g}$ で T/S は 1.96 であり、他臓器癌と比較して低濃度である。

今回の前立腺癌の検討では全摘群で $0.024 \pm 0.010 \mu\text{g/g}$ で T/S は 2.20, TUR-P 群で $0.024 \pm 0.010 \mu\text{g/g}$, T/S は 1.46 であり、T/S のみで抗腫瘍効果を評価できないものの、甲状腺癌と同程度であった。前立腺癌に関する報告は少ないが、松浦らの TUR 例での報告¹⁴⁾でも 400 mg/日で $0.041 \pm 0.026 \mu\text{g/g}$, T/S は 2.16 と同様の値であった。下山ら¹⁵⁾は 5-FU の腫瘍組織内有効濃度は $0.05 \mu\text{g/g}$ 以上と報告しており、多くの腫瘍でこの値を越えている。腫瘍組織内濃度が $0.05 \mu\text{g/g}$ 未満であるのは甲状腺癌、前立腺癌であり、なんらかのバリアーの存在が予想される。

また、5-FU 濃度の腫瘍組織/正常組織について検討したところ、今回の全摘症例での検討では、4 例と少数の検討であったため有意差を認めなかったが、小林らの FT-207 坐薬での検討¹⁶⁾でも同様の結果であり、他臓器癌での腫瘍組織での高い 5-FU 濃度と異なっていた。

また前立腺組織の採取法についてであるが、高崎らの抗生剤の前立腺組織への移行の検討¹⁷⁾では、TUR-P による採取法では値が実際より低値となる可能性があり、TUR-P 開始直後の組織採取がよいと報告している。この原因としては切除片表面と灌流液との接触、切除電流に伴う熱による組織への影響といった要因が考えられている。

今回の検討では以上のことを考慮にいれ可能な限り TUR-P 開始早期の組織を採取した。また、TUR-P 群では腫瘍組織と正常組織とを完全に区別して測定できなかったため、正確な腫瘍組織内濃度とはいえないと考えられる。しかし、前立腺全摘群での各薬剤濃度において、両組織の間に有意差を認めなかったため、あえて検討の対象とした。前立腺組織内 5-FU 濃度について前立腺全摘群と TUR-P 群との比較検討をしたが、全摘群では最終投与後組織採取までの時間が TUR-P 群と比較して有意に長い ($p < 0.005$) ため、5-FU 濃度は TUR-P 群でやや高い結果となったものの、5-FU の T/S ではそれぞれ 2.20 と 1.46 で両群間に有意差を認めなかった。しかし、TUR-P 群で低い傾向にあり、前述の様な影響を受けている可能性が示唆された。

UFT の前立腺癌に対する有用性については、志田らの Phase II Study の成績¹⁸⁾では、600 mg/日群 4

例で、CR 1 例、NC 2 例、PD 1 例と奏効率 25.0%、300 mg/日群 8 例で、MR 2 例、NC 5 例、PD 1 例と奏効率 0% (PR 以上 0%, MR 以上 25%) と、他の抗癌剤単剤での成績と比較して同等以上の成績であった報告している。内藤らの Phase II Study の検討¹⁹⁾では投与量 300～600 mg/日で 22 例中 CR 1 例、PR 3 例、MR 1 例、NC 15 例、PD 2 例であり、奏効率 18.2% (PR 以上 18.2%, MR 以上 22.7%) とやや高い成績であった。CR 症例が報告されていることから、T/S のみでは単純には効腫瘍効果は論じられないと考えられた。投与期間が短いなどの問題点はあるものの、今回の検討から考えて、前立腺癌に対して UFT の単剤による治療では限界があるものと考えられた。しかし、われわれの前立腺癌に対する内分泌化学療法の検討²⁰⁾では、内分泌療法単独群と比較して UFT を含む FU 剤の併用群のほうが有意 ($P < 0.05$) に予後良好であり、今後併用療法における長期投与例での検討が必要かと考えられた。

結 語

前立腺癌 11 例 (前立腺全摘除術; 4 例, TUR-P; 7 例) を対象として術前 UFT (600 mg/日, 分 3, 5 日以上) 経口投与後の血清、尿および組織内 FT, 5-FU および uracil 濃度を測定した。

1) UFT 服用後検体採取までの時間は、全摘群で 290 ± 60 分、TUR-P 群では 189 ± 32 分であり TUR-P 群の方が t 検定にて有意に短い結果であった ($p < 0.005$)。

2) 腫瘍組織内 5-FU 濃度は全摘群で $0.018 \pm 0.012 \mu\text{g/g}$, TUR-P 群で $0.024 \pm 0.010 \mu\text{g/g}$ であり、他臓器癌での値に比べ低値であった。また全摘群で、腫瘍組織内濃度が $0.018 \pm 0.012 \mu\text{g/g}$ であるのに対し、正常組織内濃度は $0.013 \pm 0.008 \mu\text{g/g}$ で、有意差を認めなかった。

3) 血清中 5-FU 濃度との比でも同様にそれぞれ 2.20, 1.46 であり、両群の間に有意差を認めなかった。

文 献

- 1) 藤井節郎, 北野静雄, 池中一裕, ほか: FT-207 および 5-FU 誘導体と Uracil との同時併用療法に関する研究. 癌と化学療法 6: 377-384, 1979
- 2) Fujii S, Ikenaka K, Fukushima M, et al.: Effect of Uracil and its derivatives on anti-tumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. Gann 69: 763-772, 1978

- 3) 福井好彦, 今村信康, 西 正晴, ほか: UFT による腫瘍組織内への浸透性増強に関する臨床的研究. 癌と化学療法 7: 2124-2129, 1980
- 4) Unemi N, Takeda S, Tajima K, et al.. Studies on combination therapy with 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil plus uracil. I Effect of coadministration of uracil on the antitumor activity of 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil and the level of 5-fluorouracil in AH 130 bearing rats. Chemotherapy 29: 164-175, 1981
- 5) 丸中照義, 梅野達彦, 長町正弘, ほか: 生体試料中の 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (FT-207) および 5-Fluorouracil (5-FU) の定量法. 医薬品研究 11: 307-313, 1980
- 6) 有馬純孝, 二見喜太郎, 重田正義, ほか: Tegafur および UFT 投与による消化器癌患者の血中, 組織内 5-FU 濃度の比較. 癌と化学療法 13: 2618-2624, 1986
- 7) 前田迪郎, 泉 明夫, 浜副隆一, ほか: FT-207 および uracil の同時併用 (UFT) による腫瘍内 5-FU 濃度. 医学のあゆみ 116: 97-100, 1981
- 8) 大岩孝司, 斉藤 博明: 原発性肺癌患者における UFT の経口投与による組織内 5-FU 濃度の検討. 癌と化学療法 13: 525-530, 1986
- 9) 小熊 信, 酒井謙次, 佐藤隆次, ほか: 肝硬変合併肝細胞癌症例における UFT 投与時の FT-207, 5-FU, Uracil の血中, 胆汁, 組織内濃度. 癌と化学療法 14: 1122-1128, 1987
- 10) 谷村豊海, 金重恵美子, 藤原恵一, ほか: 子宮頸癌における UFT の血中および組織内移行に関する検討. 癌と化学療法 13: 349-355, 1986
- 11) 山下和彦, 三谷 清, 森下義夫, ほか: 子宮頸癌患者における UFT, 5-FU 投与後の血中および組織内 5-fluorouracil 濃度の検討. 癌と化学療法 16: 767-773, 1989
- 12) 高山秀則, 神波照夫, 小西 平, ほか: UFT 経口投与による血中および膀胱腫瘍組織内 5-FU 濃度の検討. 泌尿紀要 32: 1449-1453, 1986
- 13) 松本治夫, 武市宣雄, 伊藤利夫, ほか: 甲状腺癌における UFT の腫瘍組織内濃度の検討. 内分泌外科 2: 217-220, 1985
- 14) 松浦 治, 竹内宣久, 服部良平, ほか: UFT 経口投与による血中及び前立腺癌組織内 5-FU 濃度の検討. 第27回日本癌治療学会総会 名古屋 1989
- 15) 下山正徳: 抗癌剤の殺細胞作用の様式と cell-killing kinetics について—培養吉田肉腫細胞を中心に—. 日癌治 10: 195-201, 1975
- 16) 小林弘明, 佐橋正文, 小幡浩司: FT-207 坐薬投与による膀胱腫瘍, 前立腺腫瘍患者の血清, 組織内 5-FU 濃度の検討. 癌と化学療法 13: 2147-2154, 1986
- 17) 高崎 登, 羅 成奎, 岡田茂樹, ほか: 化学療法剤の前立腺組織内移行に関する研究—経尿道切除術による組織採取法の検討—. 泌尿紀要 32: 969-975, 1986
- 18) 志田圭三, 山中英寿, 伊藤善一, ほか: 泌尿器悪性腫瘍に対する UFT の Phase II Study. 癌と化学療法 11: 1307-1314, 1984
- 19) 内藤克輔, 久住治男, 三崎俊光, ほか: 前立腺癌に対する UFT の Phase II Study. 癌と化学療法 12: 1440-1444, 1985
- 20) Takahashi Y, Kuriyama M, Yamamoto N, et al.: Chemo-endocrine therapy for advanced prostate cancer. In: Prostate cancer: The Second Tokyo Symposium. Edited by James P. Karr and Hidetoshi Yamanaka, pp. 328-330, Elsevier Science Publishing Co., 1989

(Received on July 31, 1990)
(Accepted on September 26, 1990)